

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

Int. Cl. 7 Int. Cl. 7

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



C 07 D 269/02

C 07 D 247/02

C 07 D 283/02

A 61 K 31/55

8

DE 29 51 247 A 1

Offenlegungsschrift 29 51 247

Aktenzeichen:

P 29 51 247.8

Anmeldetag:

19. 12. 79

Offenlegungstag:

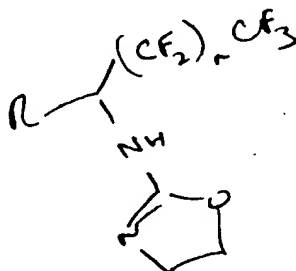
3. 7. 80

Unionspriorität

20 29 31

20. 12. 78 Frankreich 7835741

Bezeichnung	N-substituierte Trifluoräthylamine, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel
Anmelder:	Science Union et Cie. (Societe Francaise de Recherche Medicale), Suresnes, Hauts-de-Seine (Frankreich)
Vertreter:	Weickmann, H., Dipl.-Ing.; Fincke, K., Dipl.-Phys. Dr.; Weickmann, F.A., Dipl.-Ing.; Huber, B., Dipl.-Chem.; Liska, H., Dr.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München
Erfinder:	Malen, Charles, Fresnes; Roger, Pierre, Trappes; Laubie, Michel, Vaucresson (Frankreich)



PATENTANWÄLTE DIPL.-ING. H. WEICKMANN, DIPL.-PHYS. DR. K. FINCKE
DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN, DIPL.-CHEM. B. HUBER
DIP.-ING. F. HUBER

2951247

8 MUNCHEN 36, DEN
POSTFACH 362320
MOHLSTRASSE 22, RUFNUMMER 98 39 21/22

StM/ei

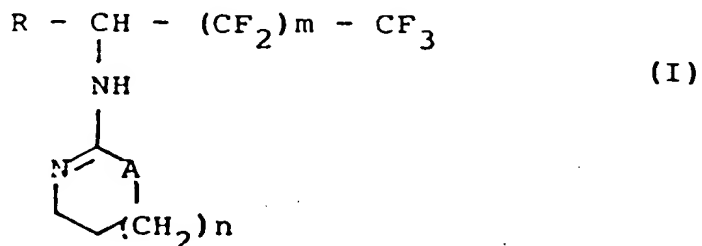
Case: JPB/BB - 8350

SCIENCE UNION ET CIE.
(Societe Francaise de Recherche Medicale)
14, rue du Val d'Or
92150 Suresnes, Frankreich

N-substituierte Trifluoräthylamine, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

PATENTANSPRÜCHE

1. N-substituierte Trifluoräthylamine der allgemeinen Formel I



in der

5

- R eine niedrigmolekulare Alkylgruppe mit
1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine
niedrigmolekulare Cycloalkylgruppe mit 3
bis 7 Kohlenstoffatomen,
A ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder
eine Iminogruppe,
n eine ganze Zahl mit einem Wert von 0 bis 2
und
m 0 oder 1 bedeuten.

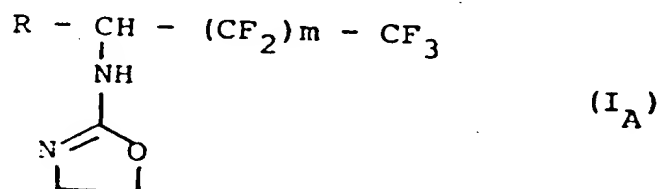
15

2. Die Additionssalze der Verbindungen der allgemeinen
Formel I mit anorganischen oder organischen Säuren.

3. Die optischen Isomeren der Verbindungen der allge-
meinen Formel I nach den Ansprüchen 1 oder 2.

20

4. Oxazoline nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I_A



25

in der R und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutun-
gen besitzen.

30

5. dl-2-[(1-Trifluormethyl-3-methyl)-butylamino]oxazolin
und dessen Hydrochlorid.

6. dl-2-(α-Trifluormethyl-äthylamino)-oxazolin und dessen
Hydrochlorid.

35

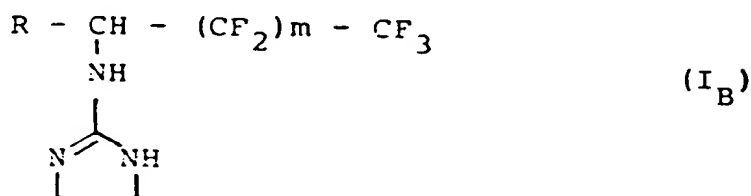
7. 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazo-
lin.

8. 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxa-
zolin in Form des linksdrehenden Isomeren.

9. 2-[(1-Pentafluoräthyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxa-
zolin.

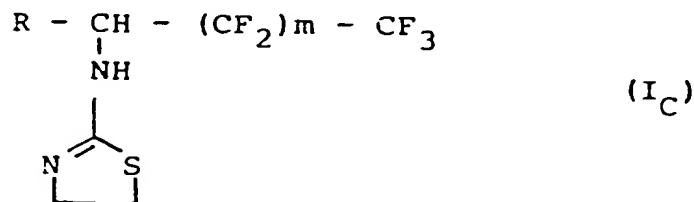
10. 2-[(1-Trifluormethyl-1-(4-methyl-cyclohex-1-yl)-me-
thylamino]-oxazolin.

11. Imidazoline nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I_B.



in der R und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeu-
tungen besitzen.

12. Thiazoline nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I_C.

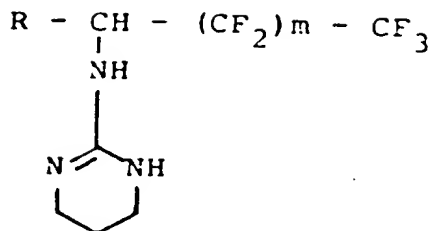


in der R und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeu-
tungen besitzen.

13. Tetrahydropyrimidine nach Anspruch 1 der allgemeinen
Formel I_D

- 4 -

2951247



(I_D)

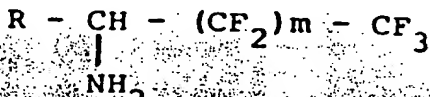
10
a der R und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

15
14. Pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder einem Additionssalz davon mit einer organischen oder organischen Säure als Wirkstoff in Kombination oder in Mischung mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Bindemittel, Trägermaterial und/oder Hilfsstoff bestehen.

20
15. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Wirkstoff mit ergänzender, ähnlicher und/oder synergistischer Wirkung enthalten.

25
16. Pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoffgehalt zwischen 0,1 und 2 mg pro Einheitsdosis enthalten.

30
17. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Trifluoräthylamin der allgemeinen Formel II



(II)

2951247

2

entweder mit einem ω -Halogenalkyl-isocyanat oder -isothiocyanat der allgemeinen Formel III



in der

Hal ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Jodatom,

35

n' eine ganze Zahl mit einem Wert von 1, 2 oder 3

20



30



worin

5

A ein Sauerstoffatom oder ein Schwefel-
atom und

R eine niedrigmolekulare Alkylgruppe oder
eine niedrigmolekulare Cycloalkylgruppe

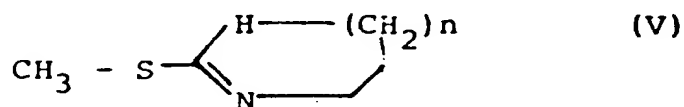
10 bedeuten und

n und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutun-
gen besitzen,

cyclisiert, welche Verbindung man gewünschtenfalls
durch Zugabe einer anorganischen oder organischen
15 Säure in ihr Salz überführen oder durch Salzbildung
mit Hilfe einer optisch aktiven Säure in ihre opti-
schen Isomeren aufspalten kann,

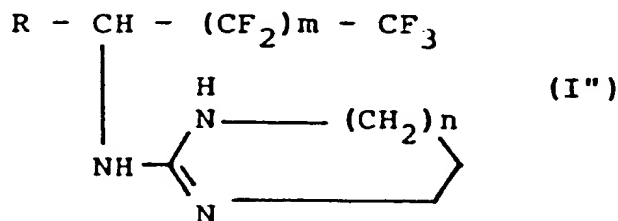
oder mit einem cyclischen S-Methyl-isothioharnstoff
der allgemeinen Formel V

20



worin n die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,
25 zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I"

25



30

kondensiert, in der R, m und n die oben angegebenen
Bedeutungen besitzen,

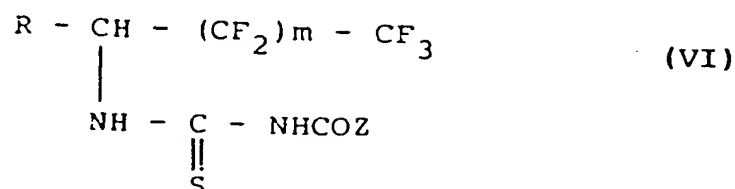
welche Verbindung man erforderlichenfalls durch Zu-
gabe einer anorganischen oder organischen Säure in ihr
35 Salz überführen oder durch Salzbildung mit Hilfe
einer optisch aktiven Säure in ihre optischen Isomeren
aufspalten kann,

oder in Gegenwart eines Acylierungsmittels mit einem

- 7 -

2951247

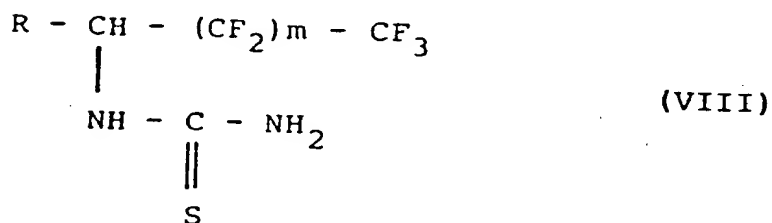
Alkalimetallthiocyanat zu einem Acylthioharnstoff
der allgemeinen Formel VI



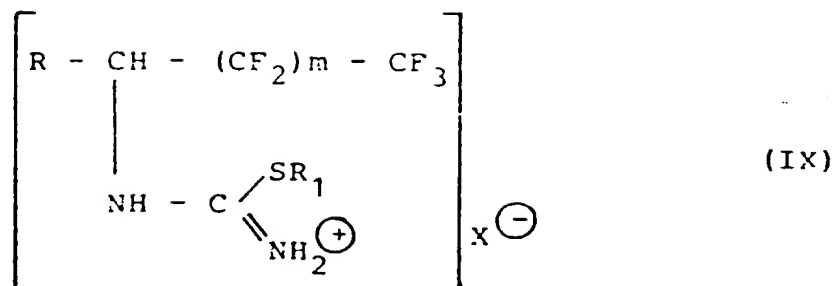
kondensiert, in der R und m die oben angegebenen Be-
deutungen besitzen und

Z ein niedrigmolekulare Alkylgruppe, eine
Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die
durch einen oder zwei Substituenten aus
der Halogenatome und niedrigmolekulare Alk-
oxygruppen umfassenden Gruppe substituiert
ist,

bedeutet, dann den N-Acylthioharnstoff in alkalischem
Medium zu einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel
VIII



verseift, in der R und m die oben angegebenen Bedeu-
tungen besitzen,
welche Verbindung man durch Umsetzung mit einem Alky-
lierungsmittel in ein Thiouroniumsalz der allgemeinen
Formel IX



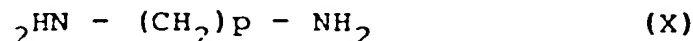
umwandelt, in der

R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und

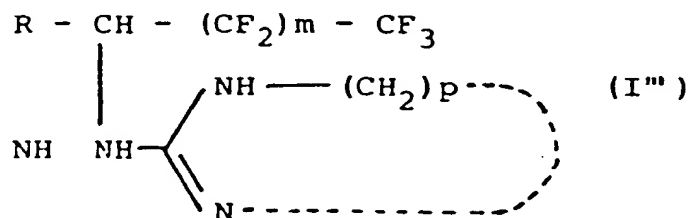
R₁ eine niedrigmolekulare Alkylgruppe und

X ein einwertiges anorganisches oder organisches Anion

bedeuten, welche letztere Verbindung man mit einem Alkylendiamin der allgemeinen Formel X



in der p den Wert 2, 3 oder 4 besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I'''



kondensiert, in der die Symbole R, m und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, welche Verbindung man gewünschtenfalls durch Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure in ihr Salz überführen oder durch Salzbildung mit Hilfe einer optisch aktiven Säure in ihre optischen Isomeren aufspalten kann.

BESCHREIBUNG

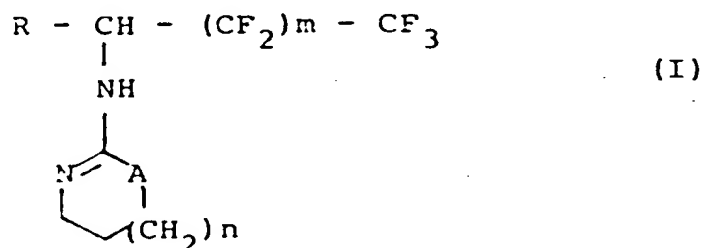
5

10

Die Erfindung betrifft N-substituierte Trifluoräthylamine, und insbesondere Trifluoräthylamine, deren Aminogruppe durch einen stickstoffhaltigen Heterocyclus substituiert ist, ein Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese Substanzen als Wirkstoffe enthaltende Arzneimittel bzw. pharmazeutischen Zubereitungen.

15

Sie betrifft insbesondere die N-substituierten Trifluoräthylamine der allgemeinen Formel I



in der

25

R eine geradkettige oder verzweigte niedrigmolekulare Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine niedrigmolekulare Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine oder mehrere niedrigmolekulare Alkylgruppen oder niedrigmolekulare Alkoxygruppen substituiert sein kann,

30

A ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Iminogruppe,

n eine ganze Zahl mit einem Wert von 0 bis 2 und

35

m 0 oder 1 bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I mit anorganischen

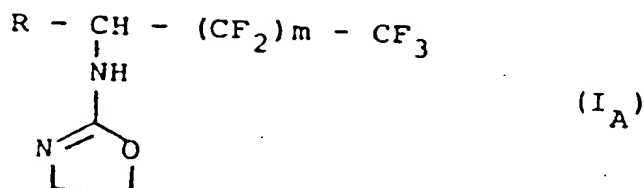
5 oder organischen Säuren und vorzugsweise mit therapeu-
tisch verträglichen oder annehmbaren Säuren.

Die Struktur der Verbindungen der allgemeinen Formel I
enthält mindestens 1 asymmetrisches Kohlenstoffatom,
so daß die Verbindungen in racemischer Form oder in
10 Form der optischen Isomeren vorliegen können. Die opti-
schen Isomeren sind ebenso Gegenstand der Erfindung wie
die racemischen Verbindungen.

15 Wenn R eine Cycloalkylgruppe oder eine substituierte
Alkylgruppe darstellt, ergibt sich ein weiteres Asymme-
triezentrum, so daß die entsprechenden Verbindungen in
ihre cis- und trans-Diastereoisomeren aufgespalten wer-
den können. Jedes der Diastereoisomeren kann anschließend
in sein linksdrehendes und rechtsdrehendes Enantiomeres
20 umgewandelt werden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere:

a) die Oxazoline der allgemeinen Formel I_A

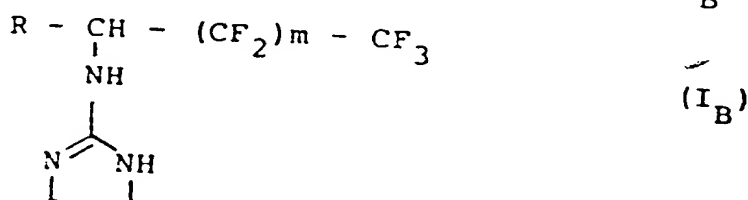


30 worin R und m die oben angegebenen Bedeutungen be-
sitzen und insbesondere

- dl-2-[(1-Trifluormethyl-3-methyl)-butylamino]-oxa-
zolin und dessen Hydrochlorid,
- 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxa-
35 zolin (rechtsdrehendes Isomeres),
- 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxa-
zolin (linksdrehendes Isomeres),
- dl-2-[(1-Pentafluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-
oxazolin und

- dl-2-[(1-Trifluormethyl-1-(4'-methyl-cyclohex-1'-yl)-methylamino]-oxazolin;

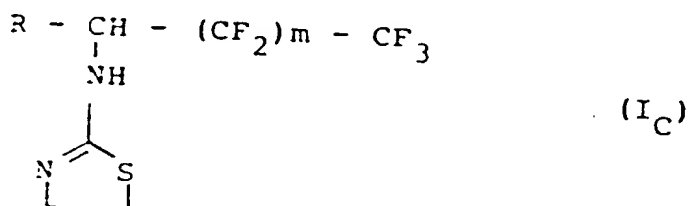
b) die Imidazoline der allgemeinen Formel I_B



in der R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, und insbesondere

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-imidazolin;

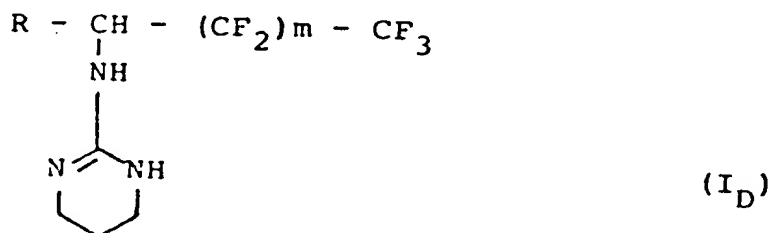
c) die Thiazoline der allgemeinen Formel I_C



in der R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und insbesondere

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-thiazolin und

d) die Tetrahydropyrimidine der allgemeinen Formel I_D



in der R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und insbesondere

dl-2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-tetrahydropyrimidin.

Der hierin verwendete Ausdruck "niedrigmolekulare Alkylgruppe" steht für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch eine Hydroxylgruppe, eine Acyloxygruppe, eine Alkoxygruppe oder eine Diäthylaminogruppe substituiert sein kann. Beispiele für niedrigmolekulare Alkoxygruppen sind die Methoxygruppe, die Äthoxygruppe, die Isopropoxygruppe, die sek.-Butyloxygruppe, die Neopentyloxygruppe, die tert.-Butyloxygruppe, die n-Hexylgruppe, die β -Äthoxy- β -Äthoxygruppe und die β -Diäthylaminoäthoxygruppe.

Wenn R für eine Cycloalkylgruppe steht, kann es sich hierbei um cyclanische Gruppe handeln, die eine oder mehrere niedrigmolekulare Alkylgruppen oder niedrigmolekulare Alkoxygruppen als Substituenten aufweisen kann, wie beispielsweise die Cyclopropylgruppe, die 1,2-Dimethylcyclopropylgruppe, die 1-tert.-Butylcyclopropylgruppe, die Cyclobutylgruppe, die Cyclopentylgruppe, die Cyclohexylgruppe, die 2,6-Dimethylcyclohexylgruppe, die 3,4,5-Trimethoxycyclohexylgruppe oder die Cycloheptylgruppe.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können ohne weiteres mit Hilfe einer anorganischen oder organischen Säure, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure oder Salpetersäure; Ameisensäure, Essigsäure, Di-n-Propyl-essigsäure, Weinsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Itaconsäure, Benzoesäure, Thiazol-5-carbonsäure, Nicotinsäure (Piperidin-3-carbonsäure), Glucose-1-phosphorsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure, Isethionsäure oder Benzolsulfonsäure, in ihre Salze überführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre

Salze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften, insbesondere hypotensive Wirkungen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen nur sehr geringe neurologische Wirkungen und können aufgrund dieser Tatsache als antihypertensive Arzneimittel eingesetzt werden, ohne daß sie unangenehme Nebenwirkungen entfalten, wie eine Sedierung, eine Einschlafwirkung oder eine analgetische Wirkung.

*hypotensive wie
weak central actions
→ antihypertensive
low sedation
drowsiness
analgesia*

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Anwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren in der Therapie, insbesondere als antihypertensive Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind daher auch pharmazeutische Zubereitungen, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein Salz einer solchen Verbindung mit einer anorganischen oder organischen Säure in Kombination mit üblichen inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien, Bindemitteln und/oder Hilfsstoffen enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin pharmazeutische Zubereitungen oder Arzneimittel, die neben der Verbindung der allgemeinen Formel I oder einem Salz davon einen Wirkstoff mit ähnlicher und/oder synergistischer Wirkung enthalten, wie beispielsweise einen diuretischen Wirkstoff oder einen Aldosteron-Antagonisten. Beispiele für solche Wirkstoffe sind Thiazide oder Sulfamide, wie Furosemid, Hydrochlorthiazid, Canrenon oder Kalium-canrenoat.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können auf parenteralem, bukkalem, sublingualem, percutanem oder rektalem Wege in Form von Tabletten

5 hüllten Tabletten, Gekügelchen, Kapseln, Dragees,
trinkbaren Emulsionen oder Lösungen, Tropfen, injizier-
baren Lösungen oder Suspensionen, Lösungen in einem
polaren Lösungsmittel für die percutane Anwendung,
Sublingualtabletten oder Suppositorien, verabreicht
werden.

10

Die injizierbaren Lösungen oder Suspensionen können
insbesondere in Ampullen, Mehrfachdosenfläschchen
oder in selbst injizierbaren Injektionsspritzen ent-
halten sein.

15

Dosage varies with age + health

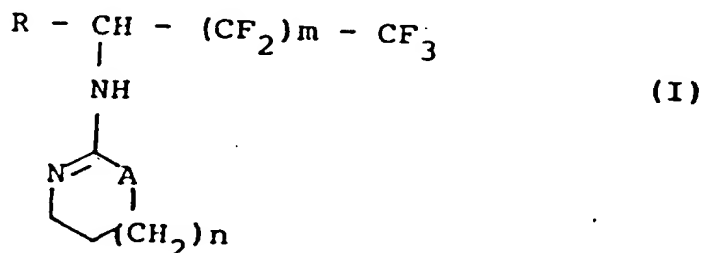
Die nützliche Dosierung variiert in starker Abhängig-
keit von dem Alter und dem Gewicht des Patienten,
dem Verabreichungsweg und der therapeutischen Indi-
kation.

20

Ganz allgemein erstreckt sich beim Erwachsenen die
Einzeldosis zwischen 0,1 mg und 2 mg, während die täg-
liche Dosierung zwischen 0,1 mg und 5 mg liegt.

25

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren
zur Herstellung der N-substituierten Trifluoräthylamine
der allgemeinen Formel I



in der

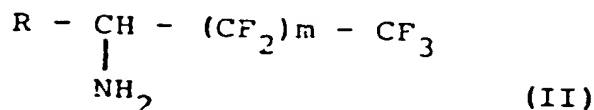
35

R eine niedrigmolekulare Alkylgruppe oder
eine niedrigmolekulare Cycloalkylgruppe,
A ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder
eine Iminogruppe,

n 0, 1 oder 2 und

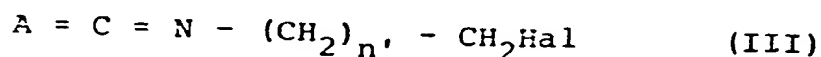
m 0 oder 1

bedeuten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein Trifluoräthylamin der allgemeinen Formel II



in der R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,

entweder mit einem ω -Halogenalkyl-isocyanat oder -isothiocyantat der allgemeinen Formel III



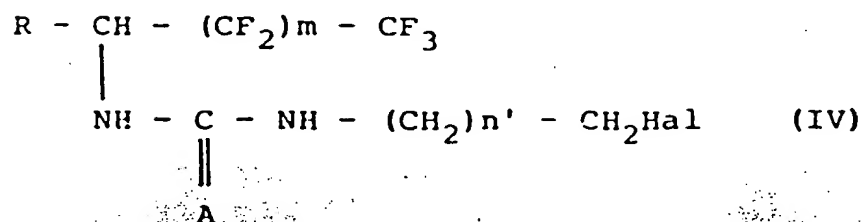
in der

Hal ein Chloratom, ein Bromatom oder ein Jodatom,

A ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom und

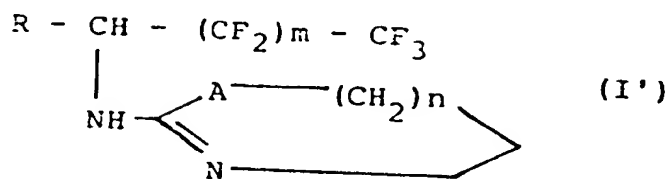
n' eine ganze Zahl mit einem Wert von 1, 2 oder 3

bedeuten, zu einem ω -Halogenalkyl-harnstoff oder -thioharnstoff der allgemeinen Formel IV



2951247

in der R, A, m, n' und Hal die oben angegebenen Be-
deutungen besitzen, kondensiert, welche Verbindung
man durch Erhitzen zu einer Verbindung der allgemei-
nen Formel I'



in der

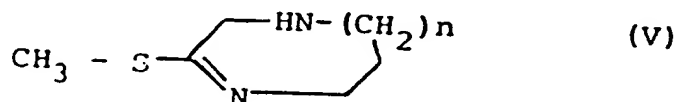
A ein Sauerstoffatom oder ein Schwefel-
atom
und

R eine niedrigmolekulare Alkylgruppe oder
eine niedrigmolekulare Cycloalkylgruppe

bedeuten und

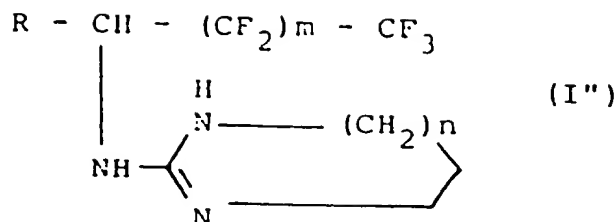
n und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
cyclisiert, worauf man diese Verbindung gewünschten-
falls durch Zugabe einer anorganischen oder organischen
Säure in ihr Salz überführen oder durch Salzbildung
mit einer optisch aktiven Säure in ihre optischen Iso-
meren aufspalten kann;

oder mit einem cyclischen S-Methyl-isothioharnstoff
der allgemeinen Formel V

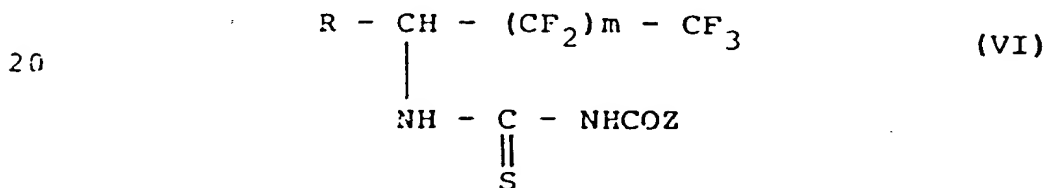


in der n die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, zu
einer Verbindung der allgemeinen Formel I''

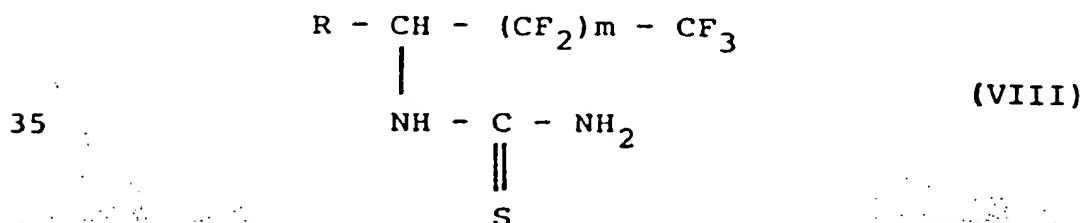
5



10 kondensiert, in der R, m und n die oben angegebenen Be-
deutungen besitzen,
welche Verbindung man gewünschtenfalls durch Zugabe
einer anorganischen oder organischen Säure in ihr Salz
überführen oder durch Salzbildung mit einer optisch
15 aktiven Säure in ihre optischen Isomeren aufspalten kann;
oder mit einem Alkalimetallthiocyanat in Gegenwart eines
Acylierungsmittels zu einem Alkylthioharnstoff der all-
gemeinen Formel VI

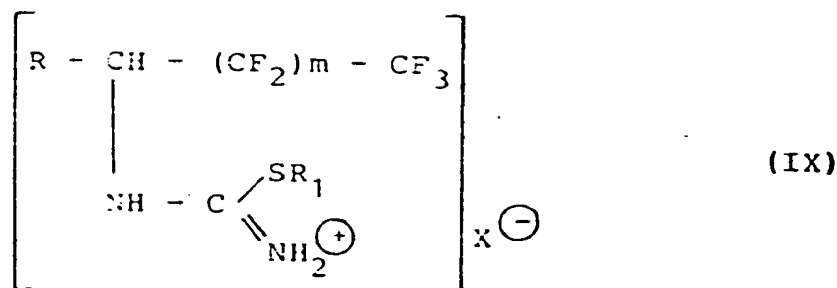


25 kondensiert, in der R und m die oben angegebenen Bedeu-
tungen besitzen und Z für eine niedrigmolekulare Alkyl-
gruppe, eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die
durch einen oder zwei Substituenten aus der Halogenatome
und niedrigmolekulare Alkoxygruppen umfassenden Gruppe
substituiert ist, bedeutet,
30 worauf man den N-Acylthioharnstoff in alkalischem Me-
dium zu einem Thioharnstoff der allgemeinen Formel VIII



in der R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
verseift, den man durch Einwirkung eines Alkylierungsmit-

tels in das Thiouroniumsalz der allgemeinen Formel IX

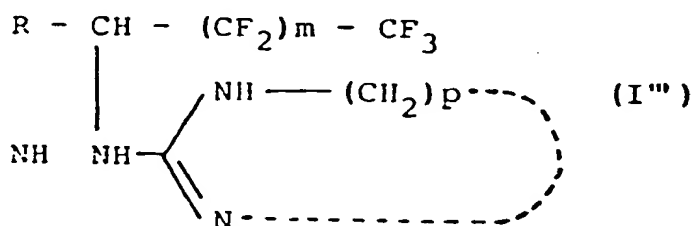


umwandelt, in der R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, R_1 für eine niedrigmolekulare Alkylgruppe steht und X ein einwertiges anorganisches oder organisches Anion bedeutet,

worauf man diese Verbindung mit einem Alkyldiamin der allgemeinen Formel X



in der p den Wert 2, 3 oder 4 besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I'''



in der R, m und p die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, kondensiert, welche Verbindung man gewünschtenfalls durch Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure in ihr Salz überführen oder durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure in ihre optischen Isomeren aufspalten kann.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise unter

Anwendung der nachstehend angegebenen bevorzugten Ausführungsformen durchgeführt:

- a) Man bewirkt die Kondensation des Amins der allgemeinen Formel II mit dem Isocyanat oder Isothiocyanat der allgemeinen Formel III bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 10 °C in einem inerten Lösungsmittel, wie einem geradkettigen oder cyclischen Äther;
- b) man bewirkt die Cyclisierung des ω -Halogenalkyl-harnstoffs oder -thioharnstoffs der allgemeinen Formel IV durch Erhitzen auf eine Temperatur zwischen 50 und 150 °C, vorzugsweise in einem wäßrigen Medium und in Gegenwart oder in Abwesenheit eines Säureakzeptors, wie eines Alkalimetallcarbonats oder eines Trialkylamins;
- c) man führt die Kondensation des Amins der allgemeinen Formel II mit dem cyclischen S-Methyl-isothioharnstoff der allgemeinen Formel V in einem polaren Lösungsmittel, wie Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphortriamid, bei einer Temperatur zwischen 80 und 120 °C durch;
- d) man verwendet den S-Methyl-isothioharnstoff vorzugsweise in Form eines Salzes und erhält bei der Kondensation ein Salz der Verbindung der allgemeinen Formel I";
- e) als Alkalimetallthiocyanat setzt man bevorzugt Ammoniumthiocyanat ein;
- f) als Acylierungsmittel verwendet man vorzugsweise ein Säurechlorid und insbesondere das Chlorid einer niedrigmolekularen aliphatischen Säure, Benzoylchlorid oder das Chlorid einer substituierten Benzoesäure;
- g) man erreicht die Verseifung des Acylthioharnstoffs der allgemeinen Formel VI mit Hilfe eines Alkalimetallhydroxids, wie beispielsweise Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid;

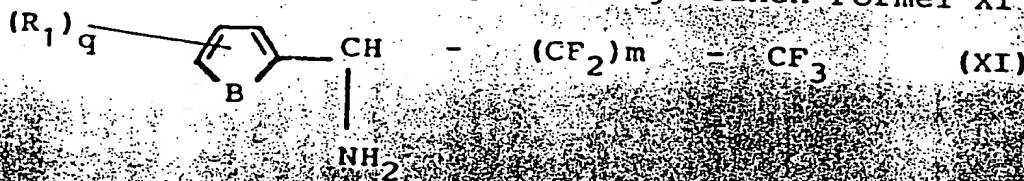
b) als Alkylierungsmittel verwendet man ein niedrigmolekulares Alkylhalogenid, ein niedrigmolekulares Alkylsulfat oder ein niedrigmolekulares Alkylarylsulfonat, wobei man vorzugsweise zur Bildung des Äthylthiouroniumjodids bzw. des Äthylthiouronium-methylsulfats Methyljodid oder Äthylsulfat einsetzt;

i) schließlich bewirkt man die Kondensation des Thiouroniumsalzes der allgemeinen Formel IX mit dem Alkyldiamin der allgemeinen Formel X durch Erhitzen in einem Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt, wie beispielsweise Pyridin, Butanol oder Isopropanol.

Die Aufspaltung der Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre optischen Isomeren kann man durch Salzbildung mit Hilfe einer chiralen Säure, wie d-Weinsäure, ^{Tartrate} d-Ditoluyl-weinsäure, d-Dibenzoyl-weinsäure, d-Camphersäure, N,N-Diäthyltartramsäure, d-Glucose-phosphorsäure oder d-Camphosulfonsäure, bewirken.

Man kann die Aufspaltung in die optischen Isomeren auch bei der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II oder bei den Zwischenverbindungen der allgemeinen Formeln IV, VI oder VIII durchführen. Die für die Aufspaltung verwendeten Reagenzien sind die gleichen wie man sie auch für die Aufspaltung der Verbindungen der allgemeinen Formel I verwendet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R eine niedrigmolekulare Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, können, ausgehend von einer aromatischen Verbindung der allgemeinen Formel XI



in der

- 5 B eine direkte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung,
 eine CH_2 -Gruppe, eine $\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe oder eine
 $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}$ -Gruppe,
 R, ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare
 Alkylgruppe oder eine niedrigmolekulare Alk-
10 oxygruppe und
 q eine ganze Zahl mit einem Wert von 1 bis 3 be-
 deuten,

in racemischer oder optisch aktiver Form, die man einer
katalytischen Hydrierung in Gegenwart von Raney-Nickel
15 zur Bildung des entsprechenden Cycloalkyläthylamins
unterwirft, erhalten werden.

Diese Ausführungsform der Herstellung der Verbindungen der
allgemeinen Formel II ermöglicht die Herstellung von
20 Ausgangsmaterialien, die am Kern Substituenten tragen,
wie beispielsweise niedrigmolekulare Alkylgruppen oder
niedrigmolekulare Alkoxygruppen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können, ganz
25 allgemein ausgehend von einem Trifluormethylketon der
allgemeinen Formel XII



30 in der R und m die oben angegebenen Bedeutungen besitzen,
hergestellt werden, indem man diese Verbindung mit
Hydroxylamin zu dem entsprechenden Oxim umsetzt, das man
mit Hilfe eines metallischen Reduktionsmittels, eines ge-
mischten Alkalimetallhydrids oder Diboran zu dem Amin re-
35 duziert.

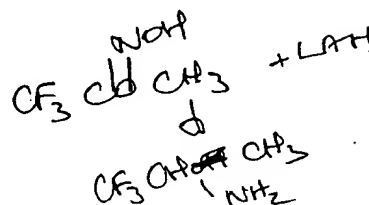
Die folgenden Beispiele dienen der weiteren Erläuterung
der Erfindung.

Beispiel 1

dl-2-(α -Trifluormethyl-äthylamino)-oxazolin und dessen Hydrochlorid

Stufe A

dl-1-Trifluormethyl-äthylamin



Nachdem man 9,1 g. Lithiumaluminiumhydrid in 180 ml Äther gelöst hat, gibt man im Verlauf von etwa 1/2 Stunde 15 g α, α, α -Trifluoracetoxim zu, das man zuvor in 100 ml Äther gelöst hat. Man erhitzt die Reaktionsmischung während 1 Stunde in einer inerten Atmosphäre zum Sieden am Rückfluß. Nach der Abkühlung auf Raumtemperatur zersetzt man das überschüssige Hydrid durch Zugabe einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung. Man trocknet die Ätherphase über Natriumsulfat und filtriert. Dann gibt man 36prozentige Chlorwasserstoffsäure bis zu einem pH-Wert von etwa 2 zu. Man filtriert den Hydrochlorid-Niederschlag ab, wäscht ihn mit Äther und trocknet ihn im Vakuum. In dieser Weise erhält man 10 g dl-1-Trifluormethyl-äthylamin, was einer Ausbeute von 57 % entspricht.

Die Analysenwerte des Produktes stehen im Einklang mit der Literatur.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte Trifluoracetoxim erhält man nach der Verfahrensweise von R. A. Shepard (J. Org. Chem. 31 (1966) 964-965).

Stufe B

N-(6-Chloräthyl)-N'-(1-trifluormethyl-äthyl)-harnstoff

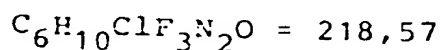
Man löst 5 g dl-1-Trifluormethyl-äthylamin-hydrochlorid in 10 ml 2n Natriumhydroxidlösung und extrahiert die

5 wäßrige Lösung der Base in drei Vorgängen mit 10 ml
Äther. Zu den vereinigten Ätherlösungen gibt man eine
Lösung von 3,1 g β -Chloräthyl-isocyanat in 5 ml Äther
und kühlt die Reaktionsmischung auf etwa 0 °C ab. Man
rührt während weiterer 12 Stunden, wobei man die Tempe-
ratur des Reaktionsmediums auf 15 °C ansteigen läßt.

10 Der gebildete β -Chloräthyl-harnstoff fällt nach und
nach aus. Man trennt ihn durch Filtration ab, wäscht
die Kristalle mit eisgekühltem Äther und trocknet sie
im Vakuum. Man erhält in dieser Weise 4,7 g N-(β -Chlor-
15 äthyl)-N'-(1-trifluormethyl-äthyl)-harnstoff, was
einer Ausbeute von 77 % entspricht. Man kristallisiert
das Produkt für die Analyse aus Isopropyläther um.
Das Material schmilzt bei 108 bis 113 °C unter Subli-
mieren:

20

Analyse:



	C	H	N	Cl %
berechnet:	32,96	4,61	12,81	16,25
gefunden:	33,04	4,57	12,82	16,35

25

Stufe C

Man suspendiert 3 g N-(β -Chloräthyl)-N'-(1-trifluor-
methyl-äthyl)-harnstoff in 20 ml Wasser und 3,75 ml
Triäthylamin. Man erhitzt während 3 Stunden zur Rück-
30 flußtemperatur des Lösungsmittels und läßt dann das
Reaktionsmedium auf Raumtemperatur abkühlen, worauf
man nach dem Ansäuern der wäßrigen Phase mit Äther
extrahiert. Man trennt die Ätherphasen ab und stellt
die wäßrige Phase durch Zugabe von Ammoniak bis zu
35 einem pH-Wert von 10 alkalisch. Dann extrahiert man
die wäßrige Phase dreimal mit Methylenchlorid, trennt
die organischen Phasen ab, wäscht sie mit Wasser,
trocknet sie und dampft sie unter vermindertem Druck
zur Trockne ein. In dieser Weise gewinnt man 1,95 g

Kristalle, was einer Ausbeute von 78 % entspricht.

Man reinigt das Produkt durch Sublimation unter vermindertem Druck bei 55 °C. Die reine Probe schmilzt bei 102 bis 105 °C (unter Sublimieren).

Analyse: $C_6H_9F_3N_2O = 182,14$

	C	H	N %
berechnet:	39,56	4,97	15,37
gefunden:	39,31	4,96	15,29

dl-2-(α -Trifluormethyl-äthylamino)-oxazolin löst sich in verdünnter Chlorwasserstoffsäure.

Beispiel 2

dl-2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclopropyl)-methyldamino]-oxazolin

Stufe A

Cyclopropyl-trifluormethyl-keion

Man suspendiert 12,5 g Magnesiumspäne unter einer Stickstoffatmosphäre in 50 ml Äther und gibt einige kleine Jodkristalle zu. Dann gibt man nach und nach 60,5 g Cyclopropyl-bromid zu, das man in 400 ml Äther gelöst hat. Die Zugabe erfordert etwa 1 Stunde, worauf man die Mischung während 1 Stunde zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels erhitzt.

Man bereitet eine Lösung des Lithiumderivats der Trifluoressigsäure, indem man 4 g Lithiumhydrid unter Stickstoff mit 50,5 g Trifluoressigsäure in 150 ml Äther umsetzt, wobei man die Temperatur der Mischung durch Eintauchen in eine Eis/Salz-Mischung bei 0 °C hält.

Man giebt die auf Raumtemperatur erwärmte Lösung des
5 Magnesiumderivats zu der Lösung des Lithiumsalzes der
Trifluoressigsäure, wobei man die Mischung während der
gesamten Zugabedauer kühlt, um einen zu starken Tempe-
raturanstieg zu verhindern.

10 Nach der Zugabe dieses Reagens' erhitzt man die Mischung
während 2 Stunden zum Sieden am Rückfluß und läßt dann
auf etwa 20 °C abkühlen. Man zerstört das überschüssige
Magnesiumderivat durch vorsichtige Zugabe von 200 ml
6n Chlorwasserstoffsäure. Man dekantiert die organische
15 Phase ab, wäscht sie mit Wasser und trocknet sie über
Magnesiumsulfat. Man verdampft den Äther durch fraktio-
nierte Destillation, wobei eine dicke Lösung zurück-
bleibt, die aus einer Mischung aus Trifluormethylcyclo-
propylketon und Tetrahydrofuran besteht. Man verwendet
20 sie, so wie sie ist, in der folgenden Stufe.

Stufe B

Cyclopropyl-trifluormethyl-ketoxim

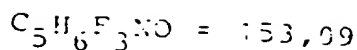
25 Man versetzt die in der Stufe A erhaltene Tetrahydro-
furanlösung mit 3,49 g Hydroxylamin-hydrochlorid und
4,1 g wasserfreiem Natriumacetat. Dann erhitzt man
während 6 Stunden zum Sieden am Rückfluß und läßt ab-
kühlen. Man bringt die Mischung über Nacht in einen
30 Kühlschrank ein, filtriert die gebildeten Oximkristalle
ab, wäscht sie mit Wasser und trocknet sie im Vakuum.

Das Cyclopropyl-trifluormethyl-ketoxim destilliert
bei 55 bis 62 °C/46,7 mbar.

- 26 -

2951247

Analyse:



5

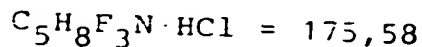
	C	H	N %
berechnet:	39,22	3,95	9,15
gefunden:	39,57	3,93	8,79

10 Stufe C

dl-(Cyclopropyl-trifluormethyl)-methyamin

15 Durch Reduktion der 9 g des in der Stufe B erhaltenen Oxims nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe A, erhält man 7,3 g dl-Cyclopropyl-trifluormethylamin in Form des Hydrochlorids. Das Produkt schmilzt bei 235 bis 240 °C (Ausbeute = 71 %).

Analyse:



20

	C	H	N	Cl %
berechnet:	34,20	5,16	7,97	20,01
gefunden:	34,39	5,30	7,94	20,17

25

Stufe D

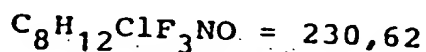
dl-N-(β-Chloräthyl)-N'-[(cyclopropyl-trifluormethyl)-methyl]-harnstoff

30

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe B, erhält man, ausgehend von 3,6 g dl-(Cyclopropyl-trifluormethyl)-methyamin-hydrochlorid, 4,2 g Chloräthylharnstoff, was einer Ausbeute von 86 % entspricht. Das reine Produkt schmilzt bei 117 bis 121 °C (unter Sublimieren).

35

Analyse:



	C	H	N	Cl %
berechnet:	39,27	4,94	11,45	14,49
gefunden:	39,44	5,04	11,36	14,41

Stufe B

dl-2-[(α -Trifluormethyl-cyclopropyl)-methylamino]-oxazolin

Man bewirkt die Cyclisierung des 3-Chloräthyl-harnstoffs nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe C, und erhält, ausgehend von 2,5 g des 3-Chloräthyl-harnstoffs, 1,55 g dl-2-[(α -Trifluormethyl-cyclopropyl)-methylamino]-oxazolin, was einer Ausbeute von 78 % entspricht. Das Reaktionsprodukt schmilzt bei 113 bis 120 °C (unter Sublimieren). Zur Analyse reinigt man das Material durch Sublimation im Vakuum (bei etwa 80 °C) und erhält 1,3 g eines Produkts, das bei 119 bis 121 °C schmilzt (unter Sublimieren).

<u>Analyse:</u>	$C_8H_{11}F_3NO_2 = 208,19$		
	C	H	N %
berechnet:	46,15	5,32	13,45
gefunden:	46,21	5,19	13,39

Das Produkt löst sich leicht in der berechneten Menge 0,1n Chlorwasserstoffsäurelösung. Durch Verdampfen des Lösungsmittels gewinnt man dl-2-[(Cyclopropyl-trifluormethyl)-methylamino]-oxazolin-hydrochlorid.

Beispiel 3

dl-2-(1-Trifluormethyl-3-methyl-butylamino)-oxazolin

Stufe A

4-Methyl-1,1,1-trifluor-pentanon

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 2, Stufe A, erhält man, ausgehend von 164,4 g 1-Brom-2-methyl-propan, 4-Methyl-1,1,1-trifluor-pentanon in einer Ausbeute von 35,6 g. Siedepunkt = 76 bis 84 °C/1013 mbar, $n_D^{22} = 1,346$.

Stufe B

5 4-Methyl-1,1,1-trifluor-pentanon-oxim

Man erhält das Oxim nach der Verfahrensweise von Beispiel 2, Stufe B, mit einer Ausbeute von 72 %. Das Produkt bleibt flüssig und siedet bei 74 bis 78 °C/
 10 40mbar, $n_D^{24} = 1,3825$.

Stufe C

dl-1-Trifluormethyl-1-(2-methyl-propyl)-methylamin

15 Man bewirkt die Reduktion von 25 g des Oxims nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe A, mit einer Ausbeute von 77 %. Man isoliert das Amin in Form des Hydrochlorids. F = 150 - 157 °C (unter Sublimieren).

20 Analyse: $C_6H_{12}F_3N \cdot HCl = 191,64$

	C	H	N	Cl %
berechnet:	37,60	6,23	7,31	18,50
gefunden:	37,54	6,47	7,30	18,58

25

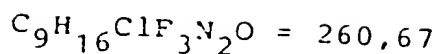
Stufe D

dl-N-(β-Chloräthyl)-N'-[1-trifluormethyl-1-(2-methyl-propyl)-methyl]-harnstoff

30 Nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe B, erhält man, ausgehend von 7 g dl-1-Trifluormethyl-1-(2-methyl-propyl)-methylamin-hydrochlorid, den β-Chloräthyl-harnstoff mit einer Ausbeute von 94 % (F = 63 bis 67 °C). Nach der Umkristallisation aus Pentan erhöht sich der
 35 Schmelzpunkt auf 64 bis 67 °C.

2951247

Analyse:



	C	H	N	Cl°
berechnet:	41,46	6,18	10,74	13,60
gefunden:	41,16	6,10	10,73	13,69

Stufe E

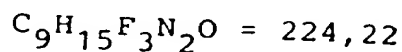
dl-2-(1-Trifluormethyl-3-methyl-butylamino)-oxazolin

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe C, erhält man, ausgehend von 8 g des 8-Chloräthylharnstoffs der Stufe D, 5,7 g (Ausbeute = 85 %) dl-2-(1-Trifluormethyl-3-methyl-butylamino)-oxazolin.

Zur Analyse reinigt man eine Probe des Materials durch Sublimieren bei 55 bis 60 °C. Das reine Produkt schmilzt bei 81 bis 85 °C (unter Sublimieren).

Das dl-2-(1-Trifluormethyl-3-methyl-butylamino)-oxazolin löst sich in verdünnter Chlorwasserstoffsäure. Durch Verdampfen des Lösungsmittels erhält man das Hydrochlorid.

Analyse:



	C	H	N %
berechnet:	48,20	6,74	12,49
gefunden:	48,11	6,80	12,40

Beispiel 4

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazolin (rechtsdrehendes Isomeres)

Stufe A

5 α -Trifluormethyl-cyclohexylmethylamin (linksdrehendes Isomeres)

Man beschickt einen Autoklaven mit 8,2 g α -Trifluor-
methyl-benzylamin (rechtsdrehendes Isomeres), 1 bis
10 2 g Raney-Nickel und 180 ml Äthylacetat. Man hydriert
die Mischung während 4 Stunden bei 180 bar und 110 °C
und läßt dann die Temperatur auf Raumtemperatur ab-
fallen. Man filtriert den Katalysator ab, den man
mehrfach mit Äthylacetat wäscht. Man versetzt die
15 vereinigten organischen Lösungen mit einer gesättig-
ten Chlorwasserstoffsäurelösung in Äther, wodurch das
 α -Trifluormethyl-cyclohexyl-methylamin-hydrochlorid
ausfällt. Man isoliert das Material, wäscht es mit
Äther und trocknet es im Vakuum. In dieser Weise er-
20 hält man 9,6 g des Hydrochlorids, was einer Ausbeute
von 94 % entspricht. Durch Alkalischstellen setzt man
die Base frei und reinigt das α -Trifluormethyl-cyclo-
hexyl-methylamin durch fraktionierte Destillation.
Man gewinnt 7 g des reinen Produkts, das bei 80 °C/
25 24 mbar siedet. $n_D^{24} = 1,4185$

$[\alpha]$ in Äthanol (c = 1 %)

λ μ $[\alpha]^{24}$

30	578	-18°
	546	-20,6°
	436	-35,5°
	365	-56,8°

Stufe B

35 N-(β -Chloräthyl)-N'-(α -trifluormethyl)-cyclohexyl-methyl)-
harnstoff (rechtsdrehendes Isomeres)

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe B, erhält

man, ausgehend von 3,5 g α -Trifluormethyl-cyclohexyl-
 5 methylamin (linksdrehendes Isomeres) 4,6 des β -Chlor-
 äthyl-harnstoffs (Ausbeute = 85 %), der bei 135 bis
 140 °C schmilzt (unter Sublimieren).

Analyse: $C_{11}H_{18}ClF_3N_2O = 286,73$

	C	H	N	Cl %
berechnet:	46,07	6,82	9,77	12,36
gefunden:	45,87	6,07	9,67	12,53

Drehwert (c = 5 % Äthanol)

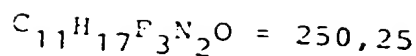
$\lambda_{m\mu}$	$[\alpha]^{24}$
578	+ 3,1°
546	+ 3,6°
436	+ 6,6°
365	+ 11,4°

Stufe C

25 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazolin
 (rechtsdrehendes Isomeres)

Ausgehend von 3,5 g des β -Chloräthyl-harnstoffs erhält
 man nach der Verfahrensweise von Beispiel 1, Stufe C,
 30 2,15 g 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-
 oxazolin (Ausbeute = 70 %), das bei 103 bis 107 °C
 (unter Sublimieren) schmilzt. Man reinigt das Produkt
 durch Sublimation, wodurch der Schmelzpunkt auf 104 bis
 107 °C ansteigt.

Analyse:



	C	H	N %
berechnet:	52,79	6,84	11,19
gefunden:	52,94	6,70	11,04

Drehwert (c = 1 % Äthanol)

λ_{max}	$[\alpha]^{22}$
578	+ 28,2°
546	+ 32,4°
436	+ 57,6°
365	+ 96,2°

Das 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazolin löst sich in verdünnter Chlorwasserstoffsäure, wodurch das Hydrochlorid gebildet wird.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte α -Trifluormethylbenzylamin (rechtsdrehendes Isomeres) erhält man nach der Verfahrensweise, die in der FR-PS 2 358 890 der Anmelderin beschrieben ist.

Man kann (1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamin (rechtsdrehendes Isomeres) auch ausgehend von Cyclohexylbromid durch Bildung des entsprechenden Cyclohexylmagnesiumsalzes und Kondensieren dieses Materials mit Trifluoressigsäure unter Bildung von Cyclohexyl-trifluormethyl-ke-ton nach der Verfahrensweise von F. E. Horkes (J. Org. Chem. 32 (1967) 1311 - 1318) herstellen.

Man überführt das Cyclohexyl-trifluormethyl-ke-ton in das

5 Oxim, das man zu dem racemischen (1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamin reduziert. Diese letztere Verbindung spaltet man durch Salzbildung mit d-Weinsäure oder d-Dibenzoylweinsäure in die optischen Isomeren auf.

10 Beispiel 5

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazolin (linksdrehendes Isomeres)

15 Nach der Verfahrensweise von Beispiel 4 erhält man, ausgehend von α -Trifluormethyl-benzylamin (linksdrehendes Isomeres) die folgenden Verbindungen:

a) α -Trifluormethyl-cyclohexyl-methylamin (rechtsdrehendes Isomeres)

Drehwert (c = 1 % Äthanol)

λ m μ	$[\alpha]^{22}$
578	+ 16,7°
546	+ 19°
436	+ 38,5°
365	+ 51,5°

20
25
30 b) N-(β -Chloräthyl)-N'-(1-trifluormethyl-1-cyclohexyl-methyl)-harnstoff (linksdrehendes Isomeres)

Drehwert (c = 5 % Äthanol)

λ m μ	$[\alpha]^{22,5^\circ}$
578	-3,3°
546	-3,8°
436	-7,1°
365	-12,3°

- 34 -

2951247

- 5 c) 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxa-
zolin (linksdrehendes Isomeres)
F = 104 bis 107 °C (unter Sublimieren)

Drehwert (c = 1 % Äthanol)

10	λ_{max}	$[\alpha]^{22}$
	578	-28,2°
	546	-32,4°
	436	-58,1°
15	365	-96,3°

Analyse: $C_{11}H_{17}F_3N_2O = 250,25$

		C	H	N %
20	berechnet:	52,79	6,84	11,19
	gefunden:	52,82	6,76	10,95

Beispiel 6

- 25 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-imi-
dazolin (linksdrehendes Isomeres)

Stufe A

N-[(1-Cyclohexyl-1-trifluormethyl)-methyl]-thioharnstoff

- 30 Man löst 12,3 g Ammoniumthiocyanat in 80 ml Aceton und
gibt im Verlaufe von 15 Minuten 11,25 ml Benzoylchlorid
zu. Man erhitzt die Mischung zur Rückflußtemperatur
des Lösungsmittels und versetzt diese Lösung mit einer
Lösung von 27,8 g (1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-me-
35 thvlamin (rechtsdrehendes Isomeres) in 100 ml Aceton.
Man erhitzt erneut während 2 Stunden zum Sieden am
Rückfluß, dampft anschließend zur Trockne ein und nimmt

2951247

den Rückstand mit 25 ml Methylenchlorid auf. Man
5 wäscht die Methylenchloridphase mit Wasser chlorid-
frei und dampft sie zur Trockne ein. Man erhält
47,5 g eines Rückstandes mit öligter Konsistenz. Das
in dieser Weise erhaltene N-Benzoylderivat verseift
man im Verlauf von 24 Stunden bei Raumtemperatur
10 mit 150 ml Natriumhydroxidlösung und 250 ml Äthanol.

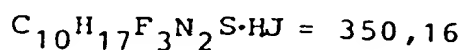
Man verdampft anschließend das Methanol und nimmt den
Rückstand mit Äther auf, den man mit Wasser wäscht
bis die Waschwässer neutral sind (pH-Wert etwa 7,8).
15 Man trocknet die Ätherphase und dampft sie zur Trockne
ein. In dieser Weise erhält man 23 g (Ausbeute = 75 %)
des Thioharnstoffs.

Stufe B

20 N-[(1-Cyclohexyl-1-trifluormethyl)-methyl]-methyliso-
thiouronium-jodid (linksdrehendes Isomeres)

Man löst 27 g des in der Stufe A erhaltenen Thioharn-
stoffs in 150 ml wasserfreiem Aceton und versetzt mit
25 15 ml Methyljodid. Dann erhitzt man während 4 Stunden
zum Sieden am Rückfluß und verdampft das Lösungsmittel
bis zur Trockne. Man gewinnt 41 g Kristalle mit
einem Schmelzpunkt von 160 bis 170 °C (unter Zersetzung).
Nach der Umkristallisation aus Acetonitril erhält man
30 34,3 g des reinen Produkts, was einer Ausbeute von
78 % entspricht. Das reine Produkt schmilzt bei 170 °C
(unter Zersetzung).

Analyse:



35

	C	H	N	S %
berechnet:	31,41	4,75	7,32	8,32
gefunden:	31,67	4,73	7,89	8,19

Drehwert (c = 1 % Äthanol)

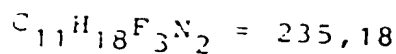
λ_{nm}	$[\alpha]^{22}$
578	-3,1°
546	-3,7°
436	-7,6°
365	-13,7°

Stufe C

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-imidazolin (rechtsdrehendes Isomeres)

Man erhitzt 21 g des in der Stufe B erhaltenen Methylisothiouronium-jodids mit 3 ml Äthylendiamin in 270 ml Isoamylalkohol während 6 Stunden. Anschließend läßt man abkühlen und verdampft dann das Lösungsmittel bis zur Trockne. Man nimmt den Rückstand mit der minimalen Menge Methylacetat in der Wärme auf und kristallisiert das Imidazolin-hydrojodid durch Abkühlen. Nach dem Stehenlassen über Nacht im Eisschrank trennt man die Kristalle durch Filtration ab und saugt sie ab. Man nimmt sie mit 120 ml 1n Natriumhydroxidlösung und 100 ml Äthanol auf. Nach einer Kontaktzeit von 12 Stunden extrahiert man die Base mit Methylenchlorid und erhält nach dem Verdampfen des Lösungsmittels 6,3 g 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-imidazolin, das bei 148 bis 157 °C (unter Sublimieren) schmilzt. Nach der Umkristallisation aus Heptan beträgt der Schmelzpunkt 154 bis 157 °C.

Analyse:



	C	H	N %
berechnet:	52,99	7,28	16,25
gefunden:	53,00	7,53	16,59

Beispiel 7

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-tetra-
hydropyrimidin (rechtsdrehendes Isomeres)

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 6, Stufe B, erhält
man, ausgehend von 2,85 ml Propylendiamin 2-[(1-Trifluor-
methyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-tetrahydropyrimidin
(rechtsdrehendes Isomeres).

Beispiel 8

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-thiazo-
lin (rechtsdrehendes Isomeres)

Man löst 7,1 g rechtsdrehendes (1-Trifluormethyl-1-
cyclohexyl)-methylamin und 26 g 2-Methylthio-thiazolin-
hydrojodid in 75 ml Dimethylformamid. Man erhitzt wäh-
rend 1 Stunde zum Sieden am Rückfluß und läßt dann auf
Raumtemperatur abkühlen. Man verdünnt die Reaktionsmi-
schung mit einem gleichgroßen Volumen Isopropyläther.
Man bringt die Kristallisation des Hydrojodids durch
Kratzen in Gang und läßt über Nacht im Eisschrank ste-
hen.

Man gewinnt das 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-
methylamino]-thiazolin-hydrojodid durch Filtration,
saugt es ab, spült es mit einigen ml Isopropyläther
und trocknet es im Vakuum. Anschließend löst man das
Hydrojodid in Wasser und wandelt es durch Zugabe von
Natriumcarbonat bis zur deutlichen Alkalinität in die

5 freie Base um. Man extrahiert die wäßrige Lösung drei-
 mal mit Isopropyläther, vereinigt die Ätherlösungen,
 wäscht sie mit Wasser, trocknet sie, filtriert sie
 und dampft sie zur Trockne ein.

10 In dieser Weise gewinnt man 2-[(α -Trifluormethyl-cyclo-
 hexyl)-methylamino]-thiazolin (rechtsdrehendes Isomeres),
 das nach der Umkristallisation aus Acetonitril bei
 135 bis 138 °C schmilzt.

15 Analyse: $C_{11}H_{16}F_3N_2S = 265,29$

	C	H	N	S %
berechnet:	50,75	4,26	10,77	12,32
gefunden:	50,60	4,37	10,83	12,75

20 Beispiel 9

2-[(1-Pentafluoräthyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazo-
lin

25 Nach der Verfahrensweise von Beispiel 2 erhält man,
 ausgehend von Pentafluorpropiofenon, das von K. T.
 Duhart (J. Am. Chem. Soc. 78 (1956) 2268, beschrieben
 wurde, die folgenden Verbindungen:

- 30 a) Pentafluorpropiofenon-oxim, F = 53 und 70 °C
 (Ausbeute = 75 %),
- b) racemisches (α -Phenyl-pentafluorpropyl)-amin,
 Kp = 82 bis 90 °C/24 mbar, Ausbeute = 70 %.
 Das (α -Phenylpentafluorpropyl)-amin-hydrochlorid
 schmilzt bei 178 bis 186 °C.
- 35 c) dl-1-Cyclohexyl-1-pentafluoräthyl-methylamin
- d) 1-Cyclohexyl-1-pentafluoräthyl-methylamin (rechts-
 drehendes Isomeres)

- e) N-[(1-Cyclohexyl-1-pentafluoräthyl)-methyl]-N'-(β-chloräthyl)-harnstoff (rechtsdrehendes Isomeres)
f) 2-[(1-Cyclohexyl-1-pentafluoräthyl)-methylamino]-oxazolin (rechtsdrehendes Isomeres), das bei 141 bis 143 ° C (Isopropanol) schmilzt.

Beispiel 10

Racemisches 2-[(1-Pentafluoräthyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazolin

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 2 erhält man, ausgehend von dl-(α-Phenyl-pentafluorpropyl)-amin, das racemische 2-[(1-Pentafluoräthyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazolin, das bei 115 bis 118 °C schmilzt. Diese Verbindung löst sich in 0,1n Chlorwasserstoffsäurelösung.

Analyse:

$$C_{12}H_{17}F_3N_2O = 302,26$$

	C	H	N %
berechnet:	47,99	5,70	9,33
gefunden:	48,18	5,09	9,09

Beispiel 11

2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-tetrahydropyrimidin (linksdrehendes Isomeres)

Ausgehend von α-Trifluormethyl-cyclohexyl-methylamin (rechtsdrehendes Isomeres), das man nach der Verfahrensweise von Beispiel 5, Stufe A, erhalten hat, bildet man:

- N-(α-Trifluormethyl-α-cyclohexyl-methyl)-N'-benzoylthioharnstoff (linksdrehende Isomere) durch Umsetzen mit Ammoniumthiocyanat in Gegenwart von Benzoylchlorid,
- N-(α-Trifluormethyl-α-cyclohexyl-methyl)-thioharnstoff

(linksdrehendes Isomeres), durch Umsetzen des Benzoyl-
derivats mit Natriumhydroxid;

- N-(α -Trifluormethyl- α -cyclohexylmethyl)-isothiouro-
nium-jodid (linksdrehende Isomere) durch Umsetzen
mit Methyljodid; und

- 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-
tetrahydropyrimidin durch Umsetzen mit Propylen-
diamin.

Die reine Verbindung schmilzt nach der Umkristallisation
aus Acetonitril bei 170 bis 178 °C (unter Sublimieren).
Sie löst sich in 0,1n Chlorwasserstoffsäurelösung unter
Bildung des Hydrochlorids.

$$[\alpha]^{18^\circ} = 18,2 \text{ bei } 578 \text{ m}\mu$$

(c = 5 % Äthanol) - 21,2 bei 546 m μ

- 39,7 bei 436 m μ

Analyse: $C_{12}H_{20}F_3N_3 = 263,30$

	C	H	N %
berechnet:	54,73	7,65	15,96
gefunden:	54,40	7,87	15,82

Beispiel 12

dl-2-[1-Trifluormethyl-1-(4-methyl-cyclohex-1-yl)-methyl-
amino]-oxazolin

Nach der Verfahrensweise von Beispiel 4 erhält man, aus-
gehend von p-Bromtoluol, nacheinander:

- a) p-Methyl- α, α, α -trifluoracetophenon,
b) p-Methyl- α, α, α -trifluoracetophenon-oxim,
c) p-Methyl-phenyl- α, α, α -trifluoräthylamin,
d) [1-Trifluormethyl-(4-methyl-cyclohexyl)]-methylamin
(Mischung der Diastereoisomeren),
e) N-[1-Trifluormethyl-(4-methylcyclohex-1-yl)]-methyl-
N'-(2-chloräthyl)-harnstoff und
f) dl-2-[1-Trifluormethyl-1-(4'-methyl-cyclohex-1-yl)]-
methylamino-oxazolin (Mischung der Diastereoisomeren),
die bei 94 bis 102 °C (unter Sublimieren) schmilzt.

Analyse:

$$C_{12}H_{19}F_3N_2O = 264,47$$

	C	H	N %
berechnet:	54,49	7,24	10,59
gefunden:	54,51	7,14	10,46

Beispiel 13

Pharmakologische Untersuchung der erfindungsgemäßen Verbindungen

a) Bestimmung der akuten Toxizität

Die akute Toxizität wurde durch intraperitoneale Verabreichung der zu untersuchenden Verbindungen an Gruppen von jeweils 10 Mäusen des Stammes Swiss mit einem Gewicht von etwa 20 g ermittelt, denen wachsende Dosierungen der zu untersuchenden Verbindungen verabreicht wurden.

Die Tiere wurden während 8 Tagen beobachtet und die gegebenenfalls gestorbenen Tieren wurden ausgezählt.
Die mittlere letale Dosis wurde graphisch nach der Methode von Tainter und Miller bestimmt.

*ip for im m/c
8 days observed*

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in Dosierungen von 20 bis 200 mg/kg verabreicht. Die mittlere letale Dosis liegt im allgemeinen bei etwa 200 mg/kg. Bei dieser Dosis zeigen die Tiere eine sedierende Wirkung und eine Piloerektion.

LD₅₀ ~ 200 mg/kg

b) Bestimmung der hypotensiven Wirkung

~~sed~~ slightly

piloerection

HYPOTENSIVE ACTION

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden auf intravenösem Wege in Dosierungen von 0,005 mg/kg bis 0,5 mg/kg an zuvor mit Nembutal betäubte Hunde verabreicht.

iv dose

15

anaesthetised animals

Bei geringen Dosierungen (5 und 10 mg/kg) ist die Absenkung des Arterienblutdrucks vorübergehend, während der Herzrhythmus in signifikanter Weise während 30 Minuten verlangsamt wird.

BP ↓ HR ↓ over 30'

20

Bei höheren Dosierungen ergibt sich eine geringfügige Steigerung des Blutdrucks und dann eine deutliche Verminderung des Arterienblutdrucks. Die Verminderung des Herzrhythmus' kann bis zu 50 % des Wertes der Kontrolltiere erreichen.

?

c) Neurologische Wirkung

ip dosage

30

Wenn man an Mäuse des Stammes CD die zu untersuchenden Verbindungen auf intraperitonealem Wege in Dosierungen von 1 und 2 mg/kg verabreicht, zeigen die Tiere eine Verminderung der Motorik, ein Absinken der Körpertemperatur und eine Beeinträchtigung der Futter- und Flüssigkeitsaufnahme.

Temp ↓ fall in food + water intake

35

Bei Ratten des Stammes LE führen vergleichbare Dosierungen zu einer Reizung und einer Piloerektion, wobei die

höheren Dosierungen zu einer Einschränkung der Motorik
und der Muskelkraft führen.

Bei Katzen verursachen die erfindungsgemäßen Verbindungen anfänglich eine Reizung und dann eine schwache Depression.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit Stimulanzien der nor-adrenergischen Rezeptoren des Zentralnervensystems dar und verursachen eine Inhibierung des sympathischen Tonus, der Hypotension und der Bradykardie. Sie sind ebenso wirksam bei parenteraler Verabreichung wie bei bukkaler Verabreichung.

Beispiel 14

*Central NA Stimulanzien
↓ sympathetische
BP↓ HR↓*

Für 1000 Tabletten mit einem Gewicht von etwa 0,100 g und einem Wirkstoffgehalt von 1 mg verwendet man:

- 1 g 2-[(1-Trifluormethyl-1-cyclohexyl)-methylamino]-oxazolin (linksdrehendes Isomeres),
- 40 g Getreidestärke,
- 15 g Maisstärke,
- 20 g Magnesiumstearat,
- 15 g Magnesiumsilicat,
- 7,50 g kolloidales Siliciumdioxid,
- 2 g Äthylcellulose,
- 4 g Polyvinylpyrrolidon.